

PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR ORAL CAVITY

Patent number: JP60116630
Publication date: 1985-06-24
Inventor: INOUE YUUICHI; TAMADA MITSURU; HORIUCHI TETSUO
Applicant: NITTO ELECTRIC IND CO
Classification:
- **international:** A61K9/06; A61K47/00
- **european:**
Application number: JP19830226491 19831129
Priority number(s): JP19830226491 19831129

Abstract of JP60116630

PURPOSE: A pharmaceutical preparation for oral cavity having improved adhesivity, administrable to the whole body, consisting of a drug layer containing an acrylic acid polymer, CMC-Na, glycerin, and a drug, and a supporting layer containing an acrylic acid polymer, CMC-Na, glycerin, and a metal salt.

CONSTITUTION: The pharmaceutical preparation 4, for example, consists of the drug layer 2 comprising 1-50wt% acrylic acid (co)polymer, or its water soluble salt (A), 5-50wt% CMC-Na (B), 30-90wt% glycerin, or propylene glycol (C), and a drug (e.g., hormone agent, antiallergic, etc.) (D) as essential components, and the supporting layer 3 comprising 1-50wt% component A, 5-50wt% component B, 30-90wt% component C, and 0.3-15wt% bivalent or more valent metal salt, preferably Ca salt or Mg salt as essential components. It consists of the soft drug layer having improved adhesivity to wet surface, and the soft and tough supporting layer, and the drug is administrable widely and securely without causing a feeling of physical disorder.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

④ 日本国特許庁 (JP) ① 特許出願公開
② 公開特許公報 (A) 昭60-116630

③ Int.Cl.
A 61 K 47/00
9/06

識別記号 場内整理番号
7043-4C
6242-4C

④ 公開 昭和60年(1985)6月24日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑤ 発明の名称 口腔内製剤

⑥ 特願 昭58-226491
⑦ 出願 昭58(1983)11月29日

⑧ 発明者 井上 祐一 茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
⑨ 発明者 玉田 淳 茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
⑩ 発明者 畑内 哲夫 茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
⑪ 出願人 日東電気工業株式会社 茨木市下穂積1丁目1番2号
⑫ 代理人 弁理士 和田 昭

明細書

1. 発明の名称

口腔内製剤

2. 特許請求の範囲

- (1) a) アクリル酸塗合体、アクリル酸共塗合体あるいはそれらの水溶性塗の1種以上、
b) カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上、
c) グリセリンあるいはプロピレングリコールの1種以上、
d) 全身作用を有する薬物の上記a) ~d) を必須成分とする支持層と、
e) アクリル酸塗合体、アクリル酸共塗合体あるいはそれらの水溶性塗の1種以上、
f) カルボキシメチルセルロースナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上、
g) グリセリンあるいはプロピレングリコールの1種以上、
h) 薬学的に許容される2種以上の金属塗の1

種以上の上記a) ~h) を必須成分とする支持層とからなる口腔内製剤。

(2) 薬学的に許容される2種以上の金属塗がカルシウムまたはマグネシウム塗である特許請求の範囲第1項記載の口腔内製剤。

(3) 薬物層中の含有量がa) は1~50重量%、b) は5~50重量%、c) は30~80重量%である特許請求の範囲第1項または第2項記載の口腔内製剤。

(4) 薬物層中の含有量がa) は5~35重量%、b) は15~35重量%、c) は50~60重量%である特許請求の範囲第1項または第2項記載の口腔内製剤。

(5) 支持層中の含有量がe) は1~50重量%、f) は5~50重量%、g) は30~90重量%、h) は6.3~15重量%である特許請求の範囲第1項または第2項記載の口腔内製剤。

(6) 支持層中の含有量がe) は5~35重量%、f) は15~35重量%、g) は50~80重量%、h) は1~8重量%である特許請求の範囲第1項ま

特許昭50-116636(2)

② 薬物は外皮を経て体々に吸収されるため、実物持続性の製剤が得やすい。

③ 製剤を外皮上より除去することにより投与を中止することができる。

経皮投与あるいは経粘膜投与は以上のような長所を有するものではあるが、外皮とくに皮膚は本質的に体内を保護する作用を有しており、容易には薬物を通過しないため、全身作用を有する薬物の経皮投与はニトログリセリン軟膏のサランラップ療法など2.3の例が行なわれているにすぎない。

この点においては、皮膚に比べて腸管の吸收率の高い粘膜を用いる経粘膜投与が有利である。

経粘膜投与に利用される粘膜としては、咽頭、食道粘膜、口腔粘膜、直腸粘膜などが考えられるが、その中では特用しうる粘膜の直腸、投与の容易さ、投与時の違和感などを考慮すると、口腔粘膜が最も有利である。

しかしして、口腔粘膜に薬物を経粘膜投与する際に生ずる最大の障害は、唾液の分泌あるいは会話等に伴う口腔内部の運動のために、投与した薬物

たは第2項記載の口腔内製剤。

④ 全身作用を有する薬物の配合量が0.01～20重量%である特許請求の範囲第1項または第2項記載の口腔内製剤。

3. 発明の詳細な説明

この発明は口腔内製剤に関し、詳しくのべると、長時間にわたって口腔内粘膜面に付着して粘膜を離れて全身作用を有する薬物を含有した口腔内製剤に関するものである。

近年、薬物の投与方法として經皮投与、経筋投与など外皮を経て薬物を投与する方法が注目を集めている。そしてこれらの投与方法は次のような特徴を有している。

① 経口投与の場合、吸収された薬物は、全身にひきわたる前に、必ず門脈、肝臓を通過するが、外皮を経て吸収された薬物は直ちに全身にひきわたる。このため肝臓の負担が減少する。

また、薬物の利用率が増大し、ホルモンのような経口では吸収を示さない薬物でも経皮によることなく効果を見せる可能性がある。

が効果を発揮する前に洗い流されてしまい、長時間にわたる粘膜上への薬物の投与そのものが困難なことである。

近時、口腔粘膜上での薬物の溶解性を高めることを目的とした製剤あるいはその類似物として、ポリアクリル酸ナトリウムを配合したペーストや水溶性高分子物質からなるスpongingあるいはタブレットあるいは片側を雨水消化せしめたフィルム基材中に薬物を含めさせたものが提案され、また使用されている。

このような製剤は、従来の溶剤あるいは散剤などに比較すると、滞留性はかなり改善されではいるが、次にのべる点において充分なものとはいえないのが現状である。

即ち、ペーストあるいはスpongingにおいては、充分な物理的強度を有していないために、会話時ににおける粘膜の伸縮または嚥嚥などによって脱落されやすいという欠点を有しているのである。

特にペーストにおいては、致因する刺激強度を正確に投与することが困難である。

また、タブレット基剤は剛直であるために、複雑な形状を有する口腔内粘膜表面の広範な部分に適用することが困難であり、その形状は小型とならざるを得ない。これは薬物の投与面積が減少することを意味し、ひいては充分量の薬物が吸収されないことに通じるのである。

また、水溶性高分子を基にフィルム化したのみでは充分に附着強度とフィルム強度を得ることは困難であり、实用的な製剤を作製するには不適当である。

即ち、複雑な形状を有する口腔内粘膜の広範な部位に薬物を正確、肯定に、しかもできるだけ良好感を与えることなく長時間にわたって投与するには粘膜に対する充分な付着力を有する柔軟かつ強度のシート状の成型が必要である。

本発明者は、従来の口腔製剤の上記したような欠点に鑑み、それらの欠点を解消した口腔製剤を開発すべく数種検討の結果、この発明に至ったものである。

即ち、この発明は医学的に安全な素材である。

の各 1種以上を必須成分とする支持層とからなる口腔製剤に関するものである。

この発明において用いられる各割材について述べると、上記 a) および b) 即ちアクリル樹脂合体、アクリル酸共重合体あるいはそれらの水溶性塩の 1種以上、c) カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの 1種以上、d) グリセリンあるいはプロピレングリコールの 1種以上、とから表面に対してもすぐれた付着性を示す柔軟なシートが得られ、また e) アクリル樹脂合体、アクリル酸共重合体あるいはそれらの水溶性塩の 1種以上、f) カルボキシメチルセルロースナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの 1種以上、g) グリセリンあるいはプロピレングリコールの 1種以上、h) 薬学的に許される 2種以上の金属塩の 1種以上、とから柔軟かつ強韌なシートが得られ、併せてこの両者と全身作用を有する薬物を組合せることにより、所加の目的を満たす製剤が得されることを見出したものである。

即ち、この発明は上記した a), b), c) の各 1種以上と全身作用を有する薬物 d) を必須成分とする薬物層と、上記 e), f), g))

また選択的に肝吸収される 2種以上の金属塩として白堊化カルシウム、乳酸カルシウムなどのカルシウム剤、あるいは塩化マグネシウム、硫酸マグネシウムなどのマグネシウム塩、堿化アルミニウム、明パンなどのアルミニウム塩、塩化第 2 鉄、クエン酸塩などの鉄塩があり、支持層中に 0.3~15重量%、特に 1~10重量%配合することが好ましいが、これらの金属塩のなかでも支持層の物性の調節が容易であるという点からカルシウム塩またはマグネシウム塩が特に良好である。

次にこの発明で使用する全身作用を有する薬物としては、常器で固体であっても液体であってもよく、また上記 a), b), c) よりなるシートに溶解または分散させることができるものであればよく、そのような薬物としては、アスピリン、フェナセチン、フェノバルビタール、フェンサイクシミド、ジ酢クロルプロマゼン、ジアゼパムなどの中枢神経に作用する薬物、硫酸フェニレフリン、塩酸エチレフリン、バッカクアルカロイド、硫酸アプロアラノール、塩化アセチルコリン、臭化ナ

オスチグミン、硫酸アトロピン、溴化水素酸スコボラミンなどの自律神経系に作用する薬物、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェラミン、塩酸プロメクランなどの抗アレルギー剤、カンフル、アロスチラリラン、ビンドロールなどの鎮痛剤に作用する薬物、ラメフリン粘膜剤、塩酸ノスカビンなどの呼吸器系に作用する薬物、テストステロン、エストロン、アロゲステロン、メスタノロン、インシュリンなどのホルモン剤、インドメタシン、ジクロフェナックナトリウム、デキサメサゾンなどの抗炎剤、ベニクリン、クロラムフェニコール、テトラサイクリンなどの抗生素などがある。

そしてこのような薬物の配合量は、薬物の種類によって異なるが、通常は 0.01~20重量%、好ましくは 0.1~15重量%である。

この発明による口腔内製剤は、歯科面に対してすぐれた付着性を有するため、口腔内粘膜のどの部位に対しても適用が可能であるが、歯肉部位として歯茎、上頸のような比較的硬く、伸縮の少な

特開昭60-116630(4)

い液体を用いた場合には特に長時間にわたる投与が可能である。

なお、この発明の口腔内製剤は本質的に水溶性であるために、投与時に誤って嚥下した場合にも安全性の高いものであるが、頭痛をさらに長時間にわたって投与する事が望ましい場合には、支持層表面にさらに水に非または遅速溶解性のフィルムを被せててもよい。

またこの発明の口腔内製剤に着色料、香料などを配合することは任意である。

以上詳述したようにこの発明の口腔内製剤は、口腔内に対してもすぐれた耐溶出性を有する柔軟な基物膜と柔軟かつ強固な支持層とから構成されているため、複雑な形状の口腔内粘膜面に対してすぐれた付着性を示し、薬物を広範な部位に確実、正確にしかも速効性を与えることなく投与することができるという特徴を有するのである。

以下この発明の実施例を図面を基にしつつ説明する。

実施例 1

してクロナゼバムの血中濃度は平均で16.02%であった。

実施例 2

ポリアクリル酸ナトリウム19g、カルボキシメチルセルロースナトリウム10g、グリセリン25g、乳酸プロピラノロール5g、および水50gからなる混合液を充分に搅拌混合し、この混合液を乾燥層の厚さが250μmとなるようにポリエチルフィルム上に塗布し、乾燥した。

その後、この表面に塩化第2錫5重量%水溶液を塗布、水洗、乾燥して支持層を形成させた後、この支持層表面にクロロジオン(日本東邦方)を塗布して非選択性のフィルム層を形成し、口腔内製剤を得た。次いでこの製剤を3cm×3cmの大きさに切削してフィルム側から剥離し、これを5人のパネラーの舌面外間に適用したところ、投与後1時間に

ポリアクリル酸2g、ヒドロキシエチルセルロース3g、プロビレンクリコール5gおよび水50gからなる混合液を充分に搅拌混合したのち、クロナゼバム0.5gを加えて再度搅拌混合し、この混合液を乾燥層の厚さが200μmとなるようにポリエチルフィルムのX面に塗布乾燥して蒸発層2を得た。

一方カルボキシビニルポリマー1g、カルボキシメチルセルロースナトリウム1g、プロビレンクリコール5g、塩化カルシウム0.3gおよび水50gからなる混合液を充分に搅拌混合し、この混合液を乾燥層の厚さが160μmとなるようにポリエチルフィルムのY面に塗布し、乾燥して支持層3を得た。

この支持層3をフィルムY面から剥離し、前記蒸発層2の表面に蒸発層を介して貼合させ、口腔内製剤4を得た。

次にこの製剤4を1cm×3cmの大きさに切削してフィルムX面から剥離し、これを5人のパネラーの舌面外間に適用したところ、投与後1時間に

トリウム10g、グリセリン25g、ペンドロフルメチルアシド3gおよび水52gからなる混合液を充分に搅拌混合したのち、乾燥層の厚さが200μmとなるようにポリエチルフィルム上に塗布乾燥して蒸発層を得た。

一方、カルボキシメチルセルロース8g、ポリアクリル酸ナトリウム1.5g、グリセリン10g、塩化カルシウム0.6g、水81.7gからなる混合液を充分に搅拌混合し、この液を乾燥層の厚さが100μmとなるように、さきに得た蒸発層上に塗布乾燥して支持層を得た。

次いでこの支持層表面にポリ酢酸ビニル-酢酸エチル混液を塗布乾燥して、高吸収性フィルム層を形成し、口腔内製剤を得た。

この製剤について、実施例1と同様の条件で適用したところ、投与後3時間目ににおけるペンドロフルメチルアシドの血中濃度は平均で35.02%であった。

4. 図面の簡単な説明

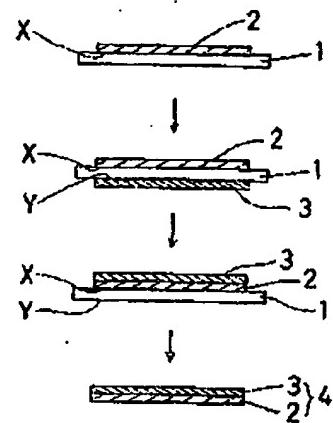
図面はこの発明の口腔内製剤を見る一実施例を

示す工程図である。

特開昭60-116630(5)

特許出願人 日東電気工業株式会社

代理人 フェリックス・ルード



BEST AVAILABLE COPY